

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-309545

(43)Date of publication of application : 07.11.2000

(51)Int.Cl. A61K 45/00  
 A61K 31/4523  
 A61K 31/4535  
 A61K 31/454  
 A61P 25/24  
 A61P 25/28  
 C07D498/04

(21)Application number : 2000-114594

(71)Applicant : PFIZER PROD INC

(22)Date of filing : 17.04.2000

(72)Inventor : CHRISTIN MARIE RANDY

(30)Priority

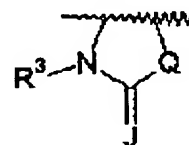
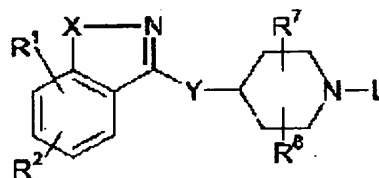
Priority number : 99 131243 Priority date : 27.04.1999 Priority country : US

## (54) TREATMENT FOR AGE-RELATED BEHAVIOR DISORDER OF COMPANION ANIMAL AND COMPOSITION FOR THE TREATMENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for treating age-related behavior disorders, such as cognitive dysfunction syndrome and involuntal melancholia, of a companion animal, by administering an effective dose of an acetylcholinesterase inhibitor.

SOLUTION: This method for treating age-related behavior disorders comprises administering an acetylcholinesterase inhibitor, preferably, a compound of formula I [R1 and R2 are each H, a 1-6C alkoxyl, benzyloxy, phenoxy or the like, or R1 and R2 each bond to the adjacent carbon atom to form a group of formula II (R3 is H or a 1-6C alkyl; J is O or the like; Q is O, S or the like) together with the carbon atom bonded with R1 and R2; X is O or S; Y is (CH2)m [(m) is 1-3]; L is phenyl or the like; R7 and R8 are each H, a 1-6C alkyl or the like), for example, 5,7-dihydro-7-methyl-3-[2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]-6H-pyrrolo[4,5-f]-1,2-benzisoxazol-6-one. The compound is preferably administered at a dose of about 0.001-5 mg/kg/day.



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.04.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 14.10.2004

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開 2000-309545

(P 2000-309545A)

(43) 公開日 平成12年11月7日 (2000. 11. 7)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	45/00	A 6 1 K	45/00
	31/4523		31/4523
	31/4535		31/4535
	31/454		31/454
A 6 1 P	25/24	A 6 1 P	25/24
審査請求	有	請求項の数 2 1	OL
			(全 1 1 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-114594 (P2000-114594)

(22) 出願日 平成12年4月17日 (2000. 4. 17)

(31) 優先権主張番号 60/131243

(32) 優先日 平成11年4月27日 (1999. 4. 27)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152

ファイザー・プロダクツ・インク

アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市

イースタン・ポイント・ロード

(72) 発明者 クリスティン マリー ランディー

アメリカ合衆国 06340 コネチカット州

グロトン市 イースタン・ポイント・ロ

ード (番地なし) ファイザー・セント

ラル・リサーチ内

(74) 代理人 100092783

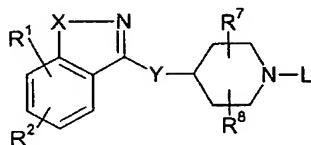
弁理士 小林 浩

(54) 【発明の名称】 愛玩動物の年齢関連行動障害治療方法および治療用組成物

(57) 【要約】

愛玩動物における年齢関連行動障害の治療方法を開示する。該方法はかかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。好適なアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターは式(1)で示される化合物である：

【化1】



式(1)

式(1)で示される化合物を含んでなる医薬組成物および投与用形状も開示する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 愛玩動物の年齢関連行動障害を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする方法。

【請求項 2】 該年齢関連行動障害が認識機能障害症候群または退行期うつ症状である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】 愛玩動物の認識過程を改善する方法であって、かかる改善を必要とする愛玩動物に認識過程を改善するのに十分な量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする方法。

【請求項 4】 愛玩動物の記憶喪失を治療する方法であって、かかる改善を必要とする愛玩動物に認識過程を改善するのに十分な量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする方法。

【請求項 5】 愛玩動物の見当識障害または錯乱状態を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする方法。

【請求項 6】 愛玩動物の社会的性格を改善する方法であって、かかる改善を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする方法。

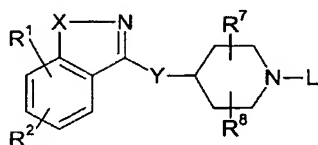
【請求項 7】 愛玩動物の睡眠-覚醒サイクルを調整する方法であって、かかる調整を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする方法。

【請求項 8】 愛玩動物の不適切な排泄を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与

【請求項 9】 愛玩動物がネコまたはイヌである請求項 1 または 3～8 に記載の方法。

【請求項 10】 該アセチルコリンエステラーゼ・インヒビターが下記式 (1) で示される化合物、または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物である請求項 9 記載の方法：

## 【化 1】

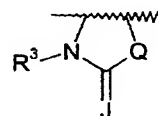


式 (1)

【ただし、式中  $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立に、水素、 $(C_1-C_6)$  アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-COR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-OCONR^5R^6$ 、 $-NHCOOR^5$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキル (該

アルキルは 1 ないし 3 個のフッ素原子により置換されていてもよい)、 $SO_2CH_2$ -フェニルまたは  $SO_2(C_1-C_6)$  アルキル (式中  $p$  は 0、1 または 2)、ピリジルメチルオキシまたはチエニルメチルオキシ、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、およびベンゼンスルホンアミドからなる群より選択される；ただし、当該フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジルおよびベンゼンスルホンアミド基のフェニル部分、当該ピリジルメチルオキシまたはチエニルメチルオキシ基のピリジルおよびチエニル部分、および当該 2-オキサゾリルおよび 2-チアゾリル基のオキサゾリルおよびチアゾリル部分は、ハロ、 $(C_1-C_4)$  アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシからなる群より独立に選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい；または  $R^1$  および  $R^2$  は隣接位炭素原子に結合し、それらが結合する炭素原子と共に、式 (2)：

## 【化 2】

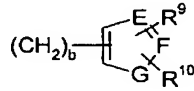


式 (2)

(ただし、式中、 $R^3$  は水素または  $(C_1-C_6)$  アルキル； $J$  は酸素、イオウまたは  $NR^4$ ； $R^4$  は水素または  $(C_1-C_4)$  アルキル；および  $Q$  は酸素、イオウ、 $NH$ 、 $CHCH_3$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH-$ 、または  $(CH_2)_1$  であり、式中  $l$  は 1 ないし 3 の整数である) で示される基を形成する； $X$  は酸素またはイオウである； $Y$  は  $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_n-$ 、 $-NR^4(CH_2)_m-$ 、または  $-O(CH_2)_m-$  であり、式中  $n$  は 0 ないし 3 の整数、また  $m$  は 1 ないし 3 の整数である； $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立に、水素、 $(C_1-C_6)$  アルキル、フェニル、およびベンジルから選択される；ただし、当該フェニルおよびベンジル基のフェニル部分はフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $(C_1-C_4)$  アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$  アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシからなる群より独立に選択される 1 個または 2 個の置換基により置換されていてもよい；または、 $NR^5R^6$  は一緒になって 4 員環または 5 員環を形成し、その場合、該環の 1 個の原子が窒素であり、他は炭素、酸素または窒素である；または  $NR^5COR^6$  は一緒になって 4 ないし 5 員環のラクトン環を形成する； $L$  はフェニル、フェニル- $(C_1-C_6)$  アルキル、シナミルまたはピリジルメチルである；ただし、当該フェニルおよびフェニル- $(C_1-C_6)$  アルキルのフェニル部分は  $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルコキシ、 $(C_1-C_4)$  アルコキシカルボニル、 $(C_1$

—C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、—OCONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、—NHCOOR<sup>5</sup>、およびハロからなる群より独立に選択される1個ないし3個の置換基により置換されていてもよい；またはLは式(3)：

【化3】



式(3)

(ただし、式中、bは1ないし4の整数；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、水素、(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>) アルキル、ハロ、およびフェニルから選択される；EおよびFは独立に—CH—または窒素；およびGは酸素、イオウまたはNR<sup>4</sup>である；ただし、EおよびFが共に窒素である場合は、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>の一方が存在しないものとする)で示される基である；およびR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は独立に、水素、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、および(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシからなる群より選択される；ただし、当該(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>) アルコキシは窒素に隣接する炭素に結合していないものとする。

【請求項11】 該式(1)で示される化合物が以下の化合物からなる群より選択される請求項10記載の方法：5, 7-ジヒドロ-7-メチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-7-エチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-クロロ-5-チオフェンメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-メチル-4-チアゾールメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(3-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(4-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；6, 8-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピ

ペリジニル]エチル]-7H-ピロロ[5, 4-g]-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-オン；および5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン。

【請求項12】 該式(1)の化合物が5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オンである請求項11

10 記載の方法。

【請求項13】 式(1)で示される化合物、または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物、および医薬的に許容し得る担体を含んでなる愛玩動物の年齢関連行動障害を治療するのに使用する医薬組成物。

【請求項14】 該式(1)で示される化合物が以下の化合物からなる群より選択される請求項13記載の医薬組成物：5, 7-ジヒドロ-7-メチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-7-エチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-クロロ-5-チオフェンメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-メチル-4-チアゾールメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(3-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(4-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；6, 8-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-7H-ピロロ[5, 4-g]-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-オン；および5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン。

【請求項15】 該式(1)の化合物が5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オンである請求項14

記載の医薬組成物。

【請求項 16】 該医薬組成物が経口、直腸、非経口、経皮、口腔、鼻腔、眼球、舌下、局所、または皮下投与に適切なものである請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 17】 愛玩動物の年齢関連行動障害を治療するのに使用する式 (1) で示される化合物の投与形態。

【請求項 18】 当該投与形態が錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、またはパッチである請求項 17 記載の投与形態。

【請求項 19】 該式 (1) で示される化合物が以下の化合物からなる群より選択される請求項 18 記載の投与形態：5, 7-ジヒドロ-7-メチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-7-エチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-クロロ-5-チオフェンメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-メチル-4-チアゾールメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(3-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(4-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；6, 8-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-7H-ピロロ[5, 4-g]-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-オン；および5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン。

【請求項 20】 該式 (1) の化合物が5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オンである請求項 19 記載の投与形態。

【請求項 21】 当該投与形態が約 0.001mg ないし約 100mg の式 (1) で示される化合物からなる請求項 20 記載の投与形態。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】本発明はネコおよびイヌの年齢関連行動障害の治療に有用な方法および組成物に関する。

【0002】

【発明の属する技術分野】認識機能障害症候群 (CDS) はネコおよびイヌに観察される年齢関連行動障害であり、非同族の一般的医学的症状、例えば、組織異常増殖、感染症、または臓器不全などに帰し得ない認識能力の衰微によって特徴づけられる。イヌにおける CDS などの年齢関連行動障害の症候は記憶喪失を含み、記憶喪失は見当識障害および／または錯乱状態、家族構成員との交流の変化、睡眠-覚醒サイクルの変化、活動レベルの低下、および頻繁な不適切な排泄行為の発症に始まる。同様の症候は CDS に罹患したネコでも観察される。

【0003】CDS の原因は未知である。研究が示すのは、その症候が年齢と共に増加し、多くの病理的变化は加齢のイヌおよびネコに生じ、理論的に CDS に誘導することができる。イヌの CDS と関係付けられるかかる変化の一つは、 $\beta$ -アミロイド・プラークの形成である。参照：カミングス (Cummings, B.J.) ら、Neurobiol. Learning & Memory 66:11~23 (1996)。他の変化は数種の神経伝達物質、例えば、アセチルコリン、セロトニン、ノルエピネフリン、およびドーパミンなどの活性の衰微である。参照：例えば、ルーエル (Ruehl, W.W.) ら、Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders (動物行動障害の精神薬理学)、ドッドマンおよびシャスター (Dodman, N.H. and Shuster, L.) 編纂 (ボストン、1998) 283~304。CDS のさらに他の潜在的原因は、これに限定されるものではないが、モノアミンオキシダーゼ B 活性の上昇および中枢神経系脂質膜の酸化である。参照：例えば、コーレイブルム (Corey-Bloom, J.) ら、Monoamine Oxidase Inhibitors in Neurological Diseases (神経学疾患におけるモノアミンオキシダーゼインヒビター) リーバーマン (Lieberman, A.) ら編纂 (ニューヨーク、1994) 279~294；およびフィネガン (Finnegan, K.T.) Monoamine Oxidase Inhibitors in Neurological Diseases (神経学疾患におけるモノアミンオキシダーゼインヒビター) リーバーマン (Lieberman, A.) ら編纂 (ニューヨーク、1994) 210~216。

【0004】CDS の原因が何であれ、CDS はそれに罹患した動物の健康と福利に劇的な影響を与える。さらに、CDS に罹患したネコまたはイヌが与えてきた交遊の楽しみが、疾患が重症になるにつれ、またその症候、例えば、うつ症状、不安、および／または全身健康状態の低下などがより重症になるにつれて減少してくる。かくして、CDS などの年齢関連行動障害の治療法、制御法、および／または予防方法が望まれる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は愛玩動物の年

年齢関連行動障害の治療方法を目的とする。本発明はさらに愛玩動物の年齢関連行動障害と関連する症状の治療方法を目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明第一の態様は、愛玩動物の年齢関連行動障害を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。本態様は特定の年齢関連行動障害、例えば、認識機能障害症候群および退行期うつ症状（これらに限定されるものではない）などの治療方法を包含する。

【0007】本発明第二の態様は、愛玩動物の認識過程を改善する方法であって、かかる改善を必要とする愛玩動物に認識過程を改善するのに十分な量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。

【0008】本発明第三の態様は、愛玩動物の記憶喪失を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。

【0009】本発明第四の態様は、愛玩動物の見当識障害または錯乱状態を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。

【0010】本発明第五の態様は、愛玩動物の社交的性情を改善する方法であって、かかる改善を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。

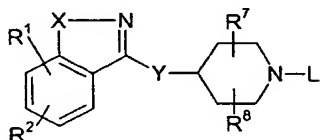
【0011】本発明第六の態様は、愛玩動物の睡眠-覚醒サイクルを調整する方法であって、かかる調整を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。

【0012】本発明第七の態様は、愛玩動物の不適切な排泄行為を治療する方法であって、かかる治療を必要とする愛玩動物に治療有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを特徴とする。

【0013】本発明の好適な態様において、愛玩動物とはネコまたはイヌである。本発明の好適な態様において、該アセチルコリンエステラーゼ・インヒビターとは下記式（1）で示される化合物、または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物である：

【0014】

【化4】

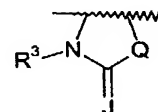


式（1）

【0015】[ただし、式中 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に、水素、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-COR^5$ 、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-CONR^5R^6$ 、 $-NHCOOR^5$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル（該アルキルは1ないし3個のフッ素原子により置換されていてもよい）、 $SO_p$ 、 $CH_2$ -フェニルまたは $SO_p$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル（式中 $p$ は0、1または2）、ピリジルメチルオキシまたはチエニルメチルオキシ、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、およびベンゼンスルホンアミドからなる群より選択される；ただし、当該フェノキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジルおよびベンゼンスルホンアミド基のフェニル部分、当該ピリジルメチルオキシまたはチエニルメチルオキシ基のピリジルおよびチエニル部分、および当該2-オキサゾリルおよび2-チアゾリル基のオキサゾリルおよびチアゾリル部分は、ハロ、 $(C_1-C_4)$ アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシからなる群より独立に選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよい；または $R^1$ および $R^2$ は隣接位炭素原子に結合し、それらが結合する炭素原子と共に、式（2）：

【0016】

【化5】



式（2）

【0017】（ただし、式中、 $R^3$ は水素または $(C_1-C_6)$ アルキル； $J$ は酸素、イオウまたは $NR^4$ ； $R^4$ は水素または $(C_1-C_4)$ アルキル；および $Q$ は酸素、イオウ、 $NH$ 、 $CHCH_3$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH-$ 、または $(CH_2)_1$ であり、式中 $1$ は1ないし3の整数である）で示される基を形成する；

【0018】 $X$ は酸素またはイオウである； $Y$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-CH=CH(CH_2)_n-$ 、 $-NR^4(CH_2)_m-$ 、または $-O(CH_2)_m-$ であり、式中 $n$ は0ないし3の整数、また $m$ は1ないし3の整数である；

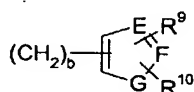
【0019】 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立に、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、フェニル、およびベンジルから選択される；ただし、当該フェニルおよびベンジル基のフェニル部分はフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $(C_1-C_4)$ アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1-C_4)$ アルコキシ、シアノ、ニトロおよびヒドロキシからなる群より独立に選択される1個または2個の置換基により置換されていてもよい；または、 $NR^5R^6$ は一緒になって4員環または5員環を形成し、その場合、該

環の1個の原子が窒素であり、他は炭素、酸素または窒素である；または $-NR^5COR^6$ は一緒になって4ないし5員環のラクトン環を形成する；

【0020】Lはフェニル、フェニル $-(C_1-C_6)$ アルキル、シンナミルまたはピリジルメチルである；ただし、当該フェニルおよびフェニル $-(C_1-C_6)$ アルキルのフェニル部分は $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_1-C_4)$ アルコシカルボニル、 $(C_1-C_6)$ アルキルカルボニル、 $-OCO$ NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、 $-NHCOOR^5$ 、およびハロからなる群より独立に選択される1個ないし3個の置換基により置換されていてもよい；またはLは式(3)：

【0021】

【化6】



式(3)

【0022】(ただし、式中、bは1ないし4の整数；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立に、水素、 $(C_1-C_4)$ アルキル、ハロ、およびフェニルから選択される；EおよびFは独立に $-CH-$ または窒素；およびGは酸素、イオウまたはNR<sup>4</sup>である；ただし、EおよびFが共に窒素である場合は、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>の一方が存在しないものとする)で示される基である；および

【0023】R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は独立に、水素、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルコシカルボニル、 $(C_1-C_6)$ アルキルカルボニル、および $(C_1-C_6)$ アルコキシからなる群より選択される；ただし、当該 $(C_1-C_6)$ アルコキシは窒素に隣接する炭素に結合していないものとする。

【0024】本発明のより好適な態様において、式

(1)で示される化合物は以下の化合物からなる群より選択される：5, 7-ジヒドロ-7-メチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-7-エチル-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-クロロ-5-チオフェンメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[2-[1-(2-メチル-4-チアゾールメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(3-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-

5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；3-[2-[1-(4-プロモフェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]プロピル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン；6, 8-ジヒドロ-3-[2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-7H-ピロロ[5, 4-g]-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-オン；および5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン。

【0025】本発明の最も好適な態様において、式

(1)で示される化合物は5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オンである。本発明第八の態様は、式(1)で示される化合物、または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物、および医薬的に許容し得る担体を含んでなる医薬組成物を包含する。式(1)の好適な化合物は上記提供のものである。本発明の医薬組成物は、経口、直腸、非経口(静脈内、筋肉内)、経皮、口腔、鼻腔、眼球、舌下、局所、または皮下投与に適切なものである。本態様はさらに式(1)で示される化合物、または医薬的に許容し得るその塩または溶媒和物の投与形態を包含し、その形態は、例えば、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、およびパッチなどであるが、これらに限定されるものではない。式

(1)の好適な化合物は上記提供のものである。本発明の医薬組成物および投与形態は、愛玩動物の年齢関連行動障害の治療に特に適当である。

【0026】定義

本明細書にて使用する場合、用語「年齢関連行動障害の治療」とは、年齢関連行動障害に見られる認識障害の1またはそれ以上の徴候(すなわち、症候)を治療すること、制御すること、予防すること、および/または低減することを意味する。年齢関連障害とは、認識機能障害症候群および退行期うつ症状(年齢関連認識および情動障害ともいう)などであるが、これらに限定されるものではない。年齢関連行動障害の症候は、認識機能障害症候群の症候を包含するがこれらに限定されるものではない。

【0027】本明細書にて使用する場合、用語「認識機能障害症候群」とは、非同族の一般的医学的症状、例えば、組織異常増殖、感染症、または臓器不全などに帰し得ない動物の認識能力の年齢による衰微を意味する。認識機能障害症候群の症候は、これに限定されるものでは

ないが、記憶喪失を包含し、記憶喪失は見当識障害および／または錯乱状態、家族構成員との交流の変化、睡眠-覚醒サイクルの変化、活動レベルの低下、および不適切な排泄行為の発症に始まる。この用語はさらに以下の文献に記載された症候を包含する：ルエール (Ruehl, W.W.) ら、Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders (動物行動障害の精神薬理学)、ドッドマンおよびシャスター (Dodman, N.H. and Shuster, L.) 編集 (ボストン、1998) 283～304；ネイルソン (Neilson, J.C.) ら、JAVMA 210 (8) : 1129～1134 (1997)；ルエール (Ruehl, W.W.) ら、Prog. Brain Res. 106 : 217～225 (1995)；およびルエール (Ruehl, W.W.) ら、Adv. Pharmacol. 42 : 316～319 (1998)；これらすべての文献を参照により本明細書に取込む。

【0028】本明細書にて使用する場合、用語「認識機能障害症候群の治療」とは認識機能障害症候群と関連する1またはそれ以上の症候の重症度を低減することを意味する。退行期うつ病の症候は、これらに限定されるものではないが、うつ症状、嗜眠状態、および認識機能障害症候群の症候を包含する。

【0029】本明細書にて使用する場合、用語「認識過程の改善」とは、愛玩動物が新しい仕事を学習すること、または以前に学習した仕事を実行することの能力を改善することを意味する。

【0030】本明細書にて使用する場合、用語「記憶喪失の治療」とは、愛玩動物が、例えば、物体、空間的關係、人間、または他の動物を思い起こすこと、あるいは以前に学習した仕事を実行することの能力を改善することを意味する。

【0031】本明細書にて使用する場合、用語「見当識障害または錯乱状態の治療」とは、愛玩動物が、例えば、放心したように見えること、無目的に徘徊すること、訳もなく声を発すること、あるいは宙または壁を見つめることなどの傾向を消滅させることを意味する。

【0032】本明細書にて使用する場合、用語「社会的性格の改善」とは、患者が、例えば、家族構成員の注意を惹こうとすること、あるいは家族構成員に適切に挨拶することなどの傾向を増大させることを意味する。

【0033】本明細書にて使用する場合、用語「睡眠-覚醒の調整」とは、患者が夜間睡眠をとる傾向を増大させること、患者が昼間睡眠する傾向を減少させること、あるいは患者が一日24時間徘徊する、またはいつたりきたりする傾向を減少させることなどを意味する。

【0034】本明細書にて使用する場合、用語「屋内での下のしつけの改善」および「不適切な排泄行為の治療」とは、例えば、愛玩動物が屋内で排尿したり、排便したりすること、あるいは家族構成員の目前、屋内で排尿したり、排便したりすること、あるいは屋外から屋内に入って直ぐに排尿したり、排便したりすることなどの

頻度を少なくすることを意味する。かつて屋外へ行きたいとの合図をしていた愛玩動物にとって、この用語は愛玩動物が屋外へ行きたいと合図する頻度を改善することを意味する。

【0035】本明細書にて使用する場合、用語「記憶増強有効量」とは、愛玩動物に投与したときに、物体、学習した仕事、位置関係、人間 (例えば、家族構成員)、または他の動物を思い起こすことなどの動物の能力を増大させる化合物の量を意味する。化合物または化合物混合物の記憶増強有効量は、当業者既知の1種以上のモデルにより決定することが可能である。適切なモデルはこれらに限定されるものではないが、以下に開示されている：ルエール (Ruehl, W.W.) ら、Progress Brain Res. ティプトンおよびブルトン (Tipton, K.F. and Boulton, A.A.) 編集 (エスルビアサイエンス、1995) 217～224；ヘッド (Head, E.) ら、Behavioral Neuroscience 109 : 851～858 (1995)；およびヘッド (Head, E.) ら、Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry 20 (5) : 15～530 (1996)。

【0036】本明細書にて使用する場合、用語「アセチルコリンエステラーゼ阻害有効量」とは、生体内または生体外でアセチルコリンエステラーゼの生物活性を阻害する化合物の量を意味する。この用語は健常動物から、同様に認識機能障害症候群の症状を示す動物から単離したアセチルコリンエステラーゼの阻害を意味する。この用語はまた、脳および骨格筋双方から単離したアセチルコリンエステラーゼの阻害をも意味する。

【0037】本明細書にて使用する場合、用語「医薬的に許容し得る塩」とは、非毒性酸付加塩、すなわち、医薬的に許容し得るアニオンを含む塩、例えば、これらに限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩 (すなわち、1, 1'-メチレンビス(2-ヒドロキシー-3-ナフトエート)) などを意味する。好適な医薬的に許容し得る塩はマレイン酸塩である。

【0038】

【発明の好適な実施態様】本発明はアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターがイヌおよびネコの年齢関連行動障害の治療に有効であるとの発見に基づいている。年齢関連行動障害とは、これらに限定されるものではないが、認識機能障害症候群 (CDS) および退行期うつ症状である。好適なアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターは式 (1) で示されるものである。これらの内、



イコペジル (icopezil)、すなわち、5, 7-ジヒドロ-3-[3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-オン・マレイン酸塩が最も好ましい。

【0039】上記のように、CDSなどの年齢関連行動障害の原因は未知である。予想外に本発明者らは、式

(1) で示される化合物などのアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターの投与が、該年齢関連障害を治療し得ることを発見した。理論により制限されることなく、CDSおよび関連の障害が、罹患動物脳内のコリン作用性伝達を上昇させ、アセチルコリン濃度を高めることにより治療し得ると現在は信じられている。さらに、アセチルコリンの分解を触媒するタンパク質であるアセチルコリンエステラーゼの生物活性を阻害し、それによって脳内のアセチルコリン濃度を上昇させ、コリン作用性伝達を上昇させ得ると信じられている。このように、本発明は年齢関連行動障害に罹患している患者（すなわち、愛玩動物）に、記憶増強有効量の、またはアセチルコリンエステラーゼ阻害有効量のアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターを投与することを包含する。

【0040】本発明の方法と組成物において使用に適するアセチルコリンエステラーゼ・インヒビターの調製は、米国特許第5, 750, 542号および第5, 538, 984号、およびWO92/17475に記載されており、これらすべてを参照により本明細書に取込む。アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害するこれら化合物の能力は、当業者既知の種々の標準的試験法により定量することができる。参照：例えば、三森 (Mimori, Y.) ら、Behav. Brain Res. 83: 25~30 (1997)；およびエルマン (Ellman, G.L.) ら、Biochem. Pharmacol. 7: 88~95 (1960)。CDSなど年齢関連行動障害でのこれらの有効性は、下記の方法および当業者既知の方法により定量することができる。参照：ルーエル (Ruehl, W.W.) ら、Progress Brain Res. ティプトンおよびブルトン (Tipton, K.F. and Boulton, A.A.) 編集 (エスルピアサイエンス、1995) 217~224。

【0041】医薬製剤および治療方法

式(1)で示される化合物およびその医薬的に許容し得る塩（以下、「本発明化合物」という）は種々の方法で患者（すなわち、CDSなどの年齢関連行動障害に罹患している愛玩動物）に投与することができる。これらの方法は制限されるものではないが、カプセルまたは錠剤による経口投与、無菌溶液または懸濁液による非経口投与、および溶液による静脈内投与などである。本発明の遊離塩基化合物はその医薬的に許容し得る酸付加塩の形状に製剤化し、投与することができる。

【0042】本発明化合物の好適な日用量は一般に、平均的な愛玩動物に対し約0.001ないし約5mg/kg

g/日の範囲、任意には約0.005ないし1mg/kg/日、そして好適には約0.01ないし約0.50mg/kg/日の範囲であり、これを単回または分割投与することができる。これらの投与量は本明細書にて用いる文言「治療有効量」、「記憶増強量」、「アセチルコリンエステラーゼ阻害量」および「認識過程を改善するのに十分な量」により包含される。

【0043】本発明化合物は、非経口投与用に溶液または懸濁液に取込ませたとき、その濃度は少なくとも1重量%、好ましくは約4ないし約70重量%（総単位重量に基づく）である。代表的な非経口投与単位は本発明化合物約0.001ないし約100mgを含んでなる。

【0044】本発明化合物は不活性希釈剤または飲食可能な担体と共に経口投与するか、あるいはゼラチンカプセルに封入するか、または錠剤に圧縮してもよい。これらの製剤は一般に本発明化合物を少なくとも0.1%含んでいる。代表的な経口用量単位は本発明化合物約0.001mgないし約100mgを含む。

【0045】本発明化合物は単独で、または医薬的に許容し得る担体または希釈剤と組み合わせ、先に示した経路で投与することができる。かかる投与は単回または複数回実施する。該化合物は多様な異なる投与形態で投与することができる；すなわち、該化合物は種々の医薬的に許容し得る不活性担体と組み合わせ、錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、粉末、スプレー、クリーム、ろう膏、座薬、ジェリー、ゲル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注射用溶液、エリキシル、シロップなどの形状で組み合わせることができる。かかる担体は固形希釈剤または充填剤、無菌水性媒体、および種々の非毒性有機溶媒を包含する。さらに、経口医薬組成物は適当に甘味および/または芳香をつけてもよい。一般に、該化合物は重量で約5.0%ないし約70%の範囲の濃度レベルでかかる投与形態中に存在する。

【0046】経口投与用錠剤は種々の賦形剤、例えば、微小結晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、およびグリシンなどを含み、種々の崩壊剤、例えば、デンプン（好ましくは、トウモロコシ、馬鈴薯またはタピオカデンプン）、アルギン酸および特定の複合珪酸塩などが、顆粒化結合剤、例えば、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムなどと共に採用される。潤滑剤、界面活性剤、および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなども錠剤調製の目的に有用である。同様タイプの固形組成物はゼラチンカプセルでの充填剤としても採用し得る。好適な充填剤はラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールを含む。水性懸濁液および/またはエリキシルが経口投与用に望ましい場合、該化合物は種々の甘味剤または矯味剤、着色物または色素、そして所望であれば、同様に乳化剤および/または懸濁剤を、

希釈剤、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびその種々の同様の併用物と共に組み合わせることができる。

【0047】上述の一般的に投与形態に加えて、本発明化合物は必要な割合で該化合物を放出し得る制御放出手段および／または送達装置により投与し、必要な時間一定の薬理作用を維持することができる。かかる投与形態は所定の期間薬物を身体に供給し、通常の非制御製剤よりも長い期間、治療範囲の薬物レベルを維持する。本発明化合物の投与に適した適切な制御放出医薬組成物および送達装置は、米国特許第3,847,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第3,630,200号；第4,008,719号；第4,687,610号；第4,769,027号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,566号；および第5,733,566号に記載されており、これらの開示を参照により本明細書に取込む。例えば、該化合物は薬物の制御放出を達成するのに有用な一群の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸／ポリグリコール酸コポリマー、ポリエプシン・カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーなどに結合させてもよい。

【0048】水性および非水性溶液、および懸濁液およびその混合物が本発明化合物の非経口投与に使用し得る。例えば、本発明化合物はごま油または落花生油などの油に、または水に、または水性プロピレングリコールに溶解することができる。常に必要というわけではないが、水溶液は技術上周知のように適正に緩衝化し得る。液状希釈剤は使用に際し好適に等張とする。これらの水

性溶液は静脈内注射用として適切である。油溶液は関節内、筋肉内および皮下注射用として適切である。これらすべての溶液の無菌条件下での調製は、当業者周知の標準的製薬技法により容易に実施し得る。

【0049】本発明化合物は局所投与することも可能である。局所投与は通常の製薬慣習に従い、クリーム、ジェリー、ゲル、ペースト、パッチ、軟膏などとして実施し得る。該化合物はさらに動物飼料に混ぜて、または飲用組成物として投与してもよい。

10 【0050】該化合物はまたリポソーム送達システムの形態、例えば、小型単一薄膜小胞、大型単一薄膜小胞、および多層薄膜小胞などとして投与してもよい。リポソームは種々のホスホリピド、例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどから形成することができる。

20 【0051】該化合物はまた目的となる薬物担体としての可溶性ポリマーと結合させてもよい。かかるポリマーはポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド・フェニル、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミド・フェノール、またはパルミトイル残基により置換されたポリエチレンオキサイド・ポリリジンなどである。さらに本発明の新側面を以下の実施例において説明する。

【0052】

【実施例】実施例1：

30 CDSの判定と質問表を用いてのその治療有効性イヌがCDSに罹患しているか否か、また本発明特定化合物の用量が有効であるか否かを判定する一方法は、患者の行動の変化を経時的に追跡するように設計したチェックリストを利用することである。適切なチェックリストを表1に示す。

【0053】

【表1】

表 1

	往診 1	往診 2	往診 3	往診 4	往診 5	往診 6
日付 (月/日/年)						
見当識障害 <sup>1</sup>						
無目的徘徊						
屋内・屋外で放心または混乱状態にあるように見える						
部屋の隅または家具の下/後ろで「身を固める」						
宙または壁を凝視						
扉を見つけ得ない；扉の蝶番側に立つ；表へ行くため間違った扉に立つ						
家族の人々を認識しない						
言葉での合図または名前に応答しない						
屋外へ行く理由を忘れたように見える						
活動および睡眠						
一日 24 時間以上 (一日中) 睡眠						
夜間に余り眠らない						
一日 24 時間意図的活動の低下						
一日 24 時間無目的活動 (徘徊、歩調歩行) の増大						
屋内での下のしつけ <sup>2</sup>						
屋内排尿 (週ごとの回数を示す)						
屋内排便 (週ごとの回数)						
飼い主目前での屋内排尿または排便						
屋外から屋内に戻った途端排尿または排便						
戸外へ行きたいとの合図減少 <sup>3</sup>						
家族構成員との交流						
余り注目を惹こうとしない						
愛撫のために立ったり/寝たりしない (離れていく)						
挨拶言葉に余り熱中しない						
飼い主にも挨拶しない (イヌは飼い主に戻ったと気づくだけ)						

【0054】もしイヌの年齢が約7才を超えていて (または若い大型種のイヌであって) カテゴリーの1またはそれ以上の徴候を示しているならば、CDSを考慮すべきであり、全部の精神的・神経学的試験を実施すべきである。もし試験の結果が患者の示す症候に他の原因を明らかにし得ないならば、適宜、診断検査ラボでのスクリーニングを追加して、臨床徴候に寄与している他の非同族医学的症状を同定することができる。もし非同族医学的症状を見出せないならば、本発明化合物での治療を開始するとよい。表1に示したものと同様のチャートをもその際使用し、治療の有効性を判断することができる。

#### 【0055】実施例2

CDSの判定と空間記憶モデルを用いるその治療有効性空間記憶用実験室モデルによる被検体間デザインを用い、イヌCDSの治療における本発明化合物の有効性を測定する。例えば、イコペジルの一般的有效性をこの方法で試験することができる。

【0056】適切なモデルについてはヘッド (Head,

E.) らが記載している (Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry 20 (5) : 15~530 (1996))。このモデルは年齢依存性認識障害に感受性であり、本発明化合物が認識能力を上昇させ得るか、その能力を評価するために使用することができる。参照：ヘッド (Head, E.) ら、Behavioral Neuroscience 109 : 851~858 (1995)。このモデルによると、老化したイヌでは習得と行動が非常に遅いという欠陥を示す。認識に障害のある老齢イヌは、例えば、長く遅れる (例えば、70~110秒) のでなく、少し遅れて (例えば、20秒) 正常のイヌの範囲内で行動することができる。この試験で加齢障害イヌの行動は塩化セルギリンの投与により改善される。

【0057】当業者既知の他のモデルもまた、イヌおよびネコ両方のCDS治療において本発明化合物の有効性を試験するために適用することができる。事実、本発明は上記の実施例および詳細に限定されず、その範囲はさらに本明細書に添付する特許請求の範囲により定義され

る。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 P 25/28		A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 498/04	1 0 3	C 0 7 D 498/04	1 0 3